

•上市新药•

治疗红斑狼疮新药：贝利单抗

刘玉聪²，董江萍¹

1. 沈阳药科大学工商管理学院，辽宁 沈阳 110016

2. 国家食品药品监督管理局 药品审评中心，北京 100038

关键词：FDA；红斑狼疮；贝利单抗

中图分类号：R593.241

R979.5

文献标志码：A

文章编号：1674-6376(2011)04-0305-06

2011年3月9日，美国食品药品监督管理局(FDA)批准贝利单抗(Benlysta)用于治疗活动期、自身抗体-阳性红斑狼疮(系统性红斑狼疮，SLE)。贝利单抗是首个用于靶向B淋巴细胞刺激因子(BLyS)的抑制剂，其给药方式为静脉注射。红斑狼疮是一种破坏健康组织的严重且致命的自身免疫性疾病。此疾病会影响身体的多个部位，包括关节、皮肤、肾、肺、心脏和大脑。贝利单抗由位于美国马里兰州罗克威尔市的人类基因组科学公司(Human Genome Sciences Inc.)研发，并且将与葛兰素史克公司在美国联合上市该药物^[1]。

贝利单抗是一种人源IgG₁λ单克隆抗体，能键合并中和可溶性人类BlyS(也称为BAFF和TNFSF13B)。相对分子质量为147。在哺乳动物细胞表达系统中通过基因重组技术生产贝利单抗。

贝利单抗制剂为不含防腐剂的无菌白色至灰白色冻干粉剂，需依《美国药典》用由无菌注射用水为溶剂的稀释液稀释至质量浓度80 mg/mL的溶液。

1 适应症和用法

贝利单抗用于治疗同时接受标准疗法的活动期、自身抗体-阳性的全身性红斑狼疮的成人患者。由于贝利单抗的有效性在患有重度活动期的狼疮性肾炎或重度活动期的中枢神经系统狼疮患者中没有进行评价，且未进行联合其他生物制剂或静脉注射环磷酰胺的研究，所以不推荐贝利单抗用于上述情况。

2 剂量和给药方式

贝利单抗在给药前需重新调配和稀释，且仅用于静脉输注，输液时间为1 h。给药应在医护人员准备好预防过敏反应的前提下进行，不应与其他制剂共用同一静脉注射管进行附随注射。

推荐给药方法：按10 mg/kg剂量前3次每隔2

周给药1次，以后每隔4周给药1次。一旦患者出现严重的超敏反应，必须立刻停止注射。

3 剂型和规格

本品为一次性瓶装冻干粉剂，有两种规格：120 mg/瓶、400 mg/瓶。

4 禁忌症

本品禁用于有过贝利单抗过敏性反应的患者。

5 警告和注意事项

5.1 死亡率

临床对照试验期间，贝利单抗组报告的死亡数多于安慰剂组。在安慰剂对照、双盲治疗期间，3个临床试验2 133人当中共有14例死亡，安慰剂治疗组3/675(0.4%)、1 mg/kg贝利单抗治疗组5/673(0.75%)、4 mg/kg贝利单抗治疗组0/111(0%)、10 mg/kg贝利单抗治疗组6/674(0.9%)。死因包括感染、心血管疾病、自杀。

5.2 重度感染

接受包括贝利单抗在内的免疫抑制剂治疗的患者报告有严重、有时致命的感染。就使用贝利单抗的慢性感染的患者而言，内科医生应当给予注意。接受任何慢性感染治疗的患者不应开始贝利单抗治疗。在临床对照试验中，总感染率在贝利单抗治疗组中为71%，在安慰剂治疗组中为67%。最常见的感染(>5%的患者)包括上呼吸道感染、尿道感染、鼻咽炎、鼻窦炎、支气管炎、流感。严重的感染在贝利单抗治疗组为6.0%，在安慰剂治疗组为5.2%。最常见的严重感染包括肺炎、尿道感染、蜂窝组织炎、支气管炎。感染导致治疗中断的概率在贝利单抗治疗组为0.7%，在安慰剂治疗组为1.0%。感染导致死亡的概率在贝利单抗治疗组为0.3%(4/1 458)，在安慰剂治疗组为0.1%(1/675)。

收稿日期：2011-04-25

作者简介：刘玉聪，女，研究生。Tel: (010)68585566 E-mail: liuyc@cde.org.cn

5.3 恶性肿瘤

贝利单抗的治疗对恶性肿瘤的影响尚未获知。在临床对照试验中,报告的恶性肿瘤(包括非黑瘤皮肤癌)在贝利单抗治疗组为0.4%,在安慰剂治疗组为0.4%;观察到的恶性肿瘤(排除非黑瘤皮肤癌)在贝利单抗治疗组为0.2% (3/1 458),在安慰剂治疗组为0.3% (2/675)。当与其他免疫调节剂联用时,贝利单抗的作用机制会增加形成恶性肿瘤的风险。

5.4 过敏及超敏性反应

在临床对照试验中,报告的超敏性反应(与输液发生在同一天)在贝利单抗治疗组为13% (191/1 458),在安慰剂治疗组为11% (76/675)。被观察到的过敏症在贝利单抗治疗组为0.6% (9/1 458),在安慰剂治疗组为0.4% (3/675)。临床表现包括低血压、血管性水肿、荨麻疹或其他皮疹、瘙痒症、呼吸困难。由于表现和症状同时发生,在全部病例中不可能将超敏性反应和输液反应区别开。接受术前给药的一些患者(13%),可能会减轻或掩盖超敏反应,然而,没有足够的证据断定术前给药是否可减少经常性或重度超敏反应。

贝利单抗应在医护人员准备好预防过敏反应的前提下给药。一旦出现不良反应,必须立刻中止给药,且采取适当的药物治疗。在贝利单抗给药后的一段适当的时期内,患者应予以监控。需告知患者超敏反应的表现和症状,且指导患者一旦出现超敏反应应立即寻求医疗护理。

5.5 输液反应

在临床对照试验中,报告的与输液相关的不良反应(与输液发生在同一天)在贝利单抗治疗组为17% (251/1 458),安慰剂治疗组为15% (99/675)。报告的严重输液反应(排除超敏反应)在贝利单抗治疗组为0.5%,安慰剂治疗组为0.4%,包括心动过缓、肌肉疼痛、头痛、皮疹、荨麻疹、低血压。最常见的输液反应($\geq 3\%$ 的患者)包括头痛、恶心、皮肤反应。由于表现和症状同时发生,在全部病例中不可能将超敏性反应和输液反应区别开。术前给药的一些患者(13%),可能会减轻或掩盖输液反应,然而,没有足够的证据断定术前给药是否可减少经常性或重度输液反应。

给予贝利单抗前,医护人员应做好预防输液反应的准备。如果患者出现输液反应,应减慢输液速率或中断输液。医护人员应了解可能出现的超敏反应风险,对患者进行密切监控。

5.6 抑郁症

在临床对照试验中,贝利单抗治疗组(16%)报告的精神科不良反应比安慰剂治疗组(12%)更多,主要涉及抑郁症(贝利单抗组6.3%,安慰剂组4.7%)、失眠症(贝利单抗组6.0%,安慰剂组5.3%)、焦虑症(贝利单抗组3.9%,安慰剂组2.8%)。报告的严重精神科不良反应在贝利单抗治疗组为0.8% (1 mg/kg组0.6%, 10 mg/kg组0.2%),在安慰剂治疗组为0.4%。报告的严重抑郁症在贝利单抗治疗组为0.4% (6/1 458),在安慰剂治疗组0.1% (1/675)。在贝利单抗治疗组报告了2例自杀(0.1%)。报告严重抑郁症或自杀行为的大多数患者均有抑郁症或其他严重的精神疾病史,且大多数在接受精神方面的药物治疗。贝利单抗治疗是否与这些风险的增加有关并不确定。

如果接受贝利单抗治疗的患者出现抑郁症、自杀倾向或心情变化或原有精神科症状加重,应告知他们联系自己的医师。

5.7 免疫

由于临床安全性未确定,治疗前30 d或治疗期间不能给予活疫苗。目前尚无接受活疫苗的人群对接受贝利单抗的人群的二次感染传播数据或贝利单抗对免疫接种的影响数据。由于作用机制,贝利单抗可能干扰免疫接种的应答。

5.8 联合其他生物疗法或者静脉注射环磷酰胺

贝利单抗联合其他生物疗法的研究尚无报道,包括淋巴细胞靶向疗法,联合静脉注射环磷酰胺的研究也尚无。因此,贝利单抗的使用不推荐与生物疗法或静脉注射的环磷酰胺联用。

6 不良反应

因为临床试验在多种可变因素的条件下进行,所以不同药物临床试验的不良反应发生率不具有可比性,也不能反应实际使用中的不良反应发生率。

6.1 临床不良反应情况

在纳入2 133名患者的3个对照试验中,患者分别以1($n=673$)、4($n=111$,仅试验1)或10 mg/kg ($n=674$)的贝利单抗给药,或安慰剂($n=675$)给药,在第0、14、28天静脉注射1 h,之后为每28 d一次。试验1和试验3进行了为期48周的治疗,试验2进行了为期72周的治疗。以下描述的数据反映了暴露量在贝利单抗附加标准疗法组与安慰剂附加标准疗法组的比较。因为在贝利单抗组观察到的大部分不良反应与剂量增加无明显关联性,所以除非另外说明,以下概述的安全性数据为3个剂量组的

合并。不良反应发生率在贝利单抗 10 mg/kg 推荐剂量组与安慰剂组的比较结果见表 1。

表 1 在 3 个 SLE 对照试验中的不良反应发生率
Table 1 Incidence rate of adverse reaction in three control tests of SLE

分 组	n	不良反应发生率/%												白血球 病毒性 减少症 肠胃炎
		恶心	腹泻	发热	鼻咽炎	支气管炎	失眠	极度疼痛	抑郁	偏头痛	咽炎	膀胱炎		
贝利单抗 10 mg/kg +标准疗法	674	15	12	10	9	9	7	6	5	5	5	4	4	3
安慰剂+标准疗法	675	12	9	8	7	5	5	4	4	4	3	3	2	1

受试者平均年龄为 39 岁（在 18~75 岁），94% 为女性，52% 为白人。在试验中，93% 接受贝利单抗治疗的患者报告了不良反应，安慰剂治疗组为 92%。最常见严重的不良反应是重度感染，贝利单抗治疗组 6.0%，安慰剂治疗组 5.2%。最常报告的不良反应（≥5% 的患者发生）为恶心、腹泻、发热、鼻咽炎、支气管炎、失眠、极度疼痛、沮丧、偏头痛、咽炎。

在临床对照试验期间，因不良反应中止治疗的患者在贝利单抗治疗组为 6.2%，安慰剂治疗组为 7.1%。导致中止治疗的最常见不良反应（≥1% 的患者发生）为输液反应、狼疮性肾炎、感染。

6.2 免疫

在试验 2 和 3 中，被检测到的抗贝利单抗抗体的患者在 10 mg/kg 贝利单抗治疗组为 4/563（0.7%），在 1 mg/kg 贝利单抗治疗组为 27/559（4.8%）。由于高药物浓度呈现较低的化验敏感度，10 mg/kg 治疗组报告的频率可能低于实际频率。中和抗体在 1 mg/kg 贝利单抗治疗组有 3 名患者被检测到。3 名伴有抗贝利单抗抗体的患者经历了中度输液反应，包括恶心、红斑疹、瘙痒、眼睑、水肿、头疼、呼吸困难，以上均不威胁生命。

数据反映了在特殊化验中试验结果对贝利单抗呈抗体阳性的患者的比例。在化验中观察到的抗体阳性发生率很大程度上依赖于以下因素，包括化验敏感性和特异性、化验研究方法、样品处理、定时样品收集、联用药物、潜在的疾病。由于这些原因，对贝利单抗产生抗体的发生率与对其他产品产生抗体的发生率的比较可能存在误导性。

7 药物相互作用

贝利单抗正式药物相互作用研究还未进行。临床试验中的全身性红斑狼疮患者进行贝利单抗联合其他药物给药，包括类固醇、抗疟药、免疫调节剂和免疫抑制剂（包括咪唑硫嘌呤、氨甲喋呤、霉酚

酸）、血管紧张素途径的降压药、还原酶抑制剂（抑制素）、非甾体抗炎药，没有证据显示这些联合药物对贝利单抗药动学有临床意义的影响。贝利单抗对其他药物的药动学影响尚未评估。

8 特殊人群的使用

8.1 妊娠女性

妊娠 C 类。贝利单抗未进行孕妇研究。免疫球蛋白 G（IgG）抗体，包括贝利单抗，能够穿过胎盘。因为动物繁殖试验不总是对人类反应有预测性，只有在对母亲的潜在收益与对胚胎的潜在风险对等时，贝利单抗才应在妊娠期使用。在贝利单抗治疗期间，有怀孕可能的女性应适当避孕，且终期治疗后还需持续至少 4 个月。

非临床繁殖试验在怀孕猕猴中进行，从妊娠期 20~150 d 每两周分别 iv 给予 0、5、150 mg/kg 贝利单抗（高剂量约为人暴露量最大量的 9 倍）。试验显示贝利单抗可穿过胚胎。在该测试条件下，贝利单抗与直接或间接的致畸性无关联。

8.2 哺乳期女性

摄入贝利单抗是否会在母乳中分泌或全身性吸收尚且未知。然而，在猕猴中贝利单抗在母乳中有所分泌。由于母体抗体在人类母乳中分泌，需要决定中止母乳哺育还是中止药物摄入，需衡量母乳哺育对婴儿的重要性与药物对母亲的重要性。

8.3 儿科用药和老人用药

贝利单抗的安全性和有效性研究在儿童中尚未建立。

贝利单抗的临床研究没有纳入足够的 65 岁或以上的受试者，因此不能判断他们与较年轻受试者的反应差异。在年老患者中需谨慎使用。

8.4 种族

在试验 2 和 3 中，贝利单抗组黑人受试者相对于安慰剂组黑人受试者的主要疗效终点的应答率较低。在黑人和非洲裔美国人中需谨慎使用。

9 药物过量

尚无过量使用贝利单抗的临床经验。iv 给予 20 mg/kg 剂量与 1、4、10 mg/kg 剂量的人群没有显示不良反应发生率和严重程度增加的现象。

10 临床药理学

10.1 作用机制

贝利单抗是一种 BLYS 特异性抑制剂,可阻止可溶的 BLYS 与它在 B 细胞上的受体结合。贝利单抗不直接结合 B 细胞,但通过结合 BLYS 阻止了 B 细胞的存活,包括自身反应性 B 细胞,而且减少了 B 细胞向合成免疫球蛋白的浆细胞分化。

10.2 药效学

在试验 1 和 2 中对 B 细胞进行测量,在第 52 周贝利单抗组显著减少循环的 CD19⁺、CD20⁺、naïve、活性 B 细胞、浆细胞样细胞、SLE 的 B 细胞子集。naïve、SLE 的 B 细胞子集的减少最早在第 8 周观察到,且一直持续到 52 周。记忆细胞起初有所增加,之后慢慢向基线水平下降直到 52 周。这些对 B 细胞影响的临床相关性尚未建立。

贝利单抗的治疗可导致 IgG 和抗体减少和补体 (C3 和 C4) 增加。这些改变最早在第 8 周观察到,且持续到 52 周。这些标记物的临床相关性标准化还未最后确立。

10.3 药动学

药动学参数 (表 2) 基于群体参数的估计,针对试验 2 和 3 中接受 10 mg/kg 贝利单抗治疗的 563 名患者。

表 2 SLE 患者 iv 给予贝利单抗后的群体动力学参数

Table 2 Group pharmacokinetic parameters after iv administration of Benlysta in SLE patients

参数	单位	贝利单抗 10 mg/kg 人群估计 [*] (n = 563)
$C_{\max}$	$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	313
$\text{AUC}_{0-\infty}$	$\mu\text{g}\cdot\text{d}\cdot\text{mL}^{-1}$	3 083
分布相半衰期($t_{1/2\alpha}$)	d	1.75
消除相半衰期($t_{1/2\beta}$)	d	19.4
CL	$\text{mL}\cdot\text{d}^{-1}$	215
V_{ss}	L	5.29

^{*}iv 给药,最初 3 次每隔两周给药一次,以后每隔 4 周一次

^{*}iv administration, once for every two weeks for the first three times, after that once for every four weeks

10.3.1 药物相互作用的药动学 霉酚酸、咪唑硫嘌呤、氨甲喋呤、抗疟药、非甾体抗炎药、阿司匹林、

还原酶抑制剂的联合应用对贝利单抗的药动学无显著影响。类固醇和血管紧张素转化酶抑制剂同时服用并未导致贝利单抗总清除率临床上显著增加,因为幅度恰好在清除率正常范围内变动。贝利单抗对其他药物的药动学影响尚未评估。

10.3.2 特殊人群的药动学 在研究人群中,年龄对贝利单抗药动学无显著影响,大部分受试者 (70%) 在 18~45 岁。儿童患者的药动学数据尚无。仅有 14% 受试者的年老患者的药动学数据包括 65 岁或以上患者的药动学分析。

在大部分女性 (94%) 研究人群中,性别对贝利单抗药动学无显著影响。

种族对贝利单抗药动学无显著影响。种族分布为 53% 白人或高加索人, 16% 亚洲人, 16% 阿拉斯加土著人或美洲印第安人, 14% 黑人或非裔美国人。

10.3.3 肾损伤人群的药动学 检验肾损伤对贝利单抗药动学影响的正式试验尚未进行。贝利单抗在有限的 SLE、肾损伤患者样本中进行研究。尽管肌酐清除率和蛋白尿 (>2 g/d) 的增加提高了贝利单抗清除率,但这些影响均在预期的变动范围内。伴有肾损伤的患者不推荐剂量调整。

10.3.4 肝损伤人群的药动学 检验肝损伤对贝利单抗药动学影响的正式试验尚未进行。贝利单抗还未进行在肝损伤患者中的研究。ALT 和 AST 基线水平对贝利单抗药动学无显著影响。

11 临床研究

贝利单抗的安全性和有效性在 3 个随机、双盲安慰剂对照试验中被评估,依据风湿病学标准纳入了 2 133 名 SLE 患者 (试验 1~3)。排除伴有严重活动期狼疮性肾炎和严重活动期 CNS 狼疮的患者。在稳定的标准护理中患者的治疗方案组成如下 (单独或联合): 类固醇、抗疟药、非甾体抗炎药、免疫抑制剂。禁止使用其他生物制剂和静脉注射环磷酰胺。

11.1 试验 1

纳入了 449 名患者的试验 1,评估了 SLE 患者 52 周的 1、4、10 mg/kg 贝利单抗附加标准疗法与安慰剂附加标准疗法的效果。在基线患者 SELENA-SLEDAI 分数必须 ≥4,且有自身抗体病史 (抗核抗体 ANA 和/或抗双链 DNA),在基线 28% 的人自身抗体呈阴性。联合主要终点是在 24 周 SELENA-SLEDAI 分数的改变以及 52 周期间首次潮红的时间。

贝利单抗治疗组和安慰剂治疗组未观察到显著

差异。这个试验的探索式分析辨别了自身抗体呈阳性的患者子群(72%),在他们中贝利单抗似乎提供了收益。试验1结果为试验2和3提供资料,且引导目标人群的选择和显示出仅限于自身抗体呈阳性的SLE患者。

11.2 试验2和试验3

试验2和试验3是在SLE患者中进行的贝利单抗1、10 mg/kg随机、双盲、安慰剂-对照试验,这两个试验时间不同,试验2持续时间为72周,试验3持续时间为52周。筛选出的合格受试者患有活动期SLE疾病,即定义在SELENA-SLEDAI分数 ≥ 6 ,以及有阳性自身抗体测试结果。接受过B细胞靶向制剂治疗或者目前正使用其他生物制剂的患者被排除。在试验前6个月或试验期间,不允许静脉注射环磷酰胺。试验2主要在北美洲和欧洲进行,试验3在南美洲、东欧、亚洲及澳大利亚进行。

基线水平联合用药包括类固醇(试验2: 76%, 试验3: 96%)、免疫抑制剂(试验2: 56%, 试验3: 42%; 包括咪唑硫嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸)、抗疟药(试验2: 63%, 试验3: 67%)。大部分患者使用2种或多种SLE药物。

在试验2和3中,在基线水平超过50%的患者有3种或多种活动期器官系统疾病。基于SELENA-SLEDAI,在基线最常见的活动期器官是黏膜皮肤系统(在两个试验中为82%)、免疫系统(试验2: 74%, 试验3: 85%)、骨骼肌系统(试验2: 73%, 试验3: 59%)。不到16%的患者有一定程度的肾活动,且不到7%的患者在血管系统、心肺呼吸系统、CNS系统有活动。

在筛选时,基于SELENA-SLEDAI分数的疾病严重程度(≤ 9 vs ≥ 10)、蛋白尿水平(< 2 g/24 h vs ≥ 2 g/24 h)、种族(非洲或者土著美国人血统 vs 其他),对患者进行分类,且之后被随机分配接受贝利单抗1、10 mg/kg,或者安慰剂附加标准疗法。患者在第0、14、28天给予静脉注射超过1 h的试验药物,之后每28 d给药1次。

主要的有效性终点是一个复合终点(SLE应答指数或SRI),其定义为与基线相比在52周的应答满足以下标准:

1) SELENA-SLEDAI分数降低至少4分;

2) 没有新的不列颠群岛狼疮评估组(BILAG) A组器官评分或两个BILAG的B组器官评分;

3) 在医师整体评价(PGA)分数上没有恶化(< 0.30 分的增加)。

SRI使用SELENA-SLEDAI分数作为测量受试者在整体疾病活动中的下降程度;BILAG指数用于测量在任何个别器官系统中的无显著性恶化;PGA用于测量患者无病情整体恶化伴随的疾病好转。

在试验2和3中,部分SLE患者实现SRI应答,即被定义的主要终点,两个试验中其在10 mg/kg贝利单抗治疗组显著高于安慰剂治疗组。两个试验中1 mg/kg贝利单抗治疗组对SRI的影响相对于安慰剂治疗组始终无显著性差异,不推荐1 mg/kg剂量。在试验2的76周中,SRI应答率在10 mg/kg贝利单抗治疗组(39%)与安慰剂治疗组(32%)中无显著性差异。在分析中,患者过早退出试验或增加某些背景药物则被认为是失败的。在两个试验中,与贝利单抗治疗组相比,安慰剂治疗组被认为失败的患者比例更高。应答率在治疗组间的比较见表3。

SRI中观察到的疾病活动降低主要与最常涉及的器官系统(即黏膜皮肤系统、骨骼肌系统、免疫系统)的好转有关。

11.3 在黑人或非洲裔美国人中的有效性

进行了本品在黑人患者中SRI应答率暴露量亚组分析。联合试验2和3,在黑人患者($n=148$)SRI应答率在贝利单抗治疗组比安慰剂治疗组低(安慰剂组: 44%, 贝利单抗1 mg/kg组: 31%, 贝利单抗10 mg/kg组: 36%)。在试验1中,黑人患者($n=106$)治疗组与其他试验人群相比无显著应答差异。这些亚组分析没有得出确定的结论。黑人或非洲裔美国人SLE患者应谨慎使用。

11.4 对联合类固醇治疗的作用

试验2中46%的患者和试验3中69%的患者在基线给予强的松 > 7.5 mg/d。两个试验在42~52周,部分患者可以减少至少25%到 ≤ 7.5 mg的强的松剂量,贝利单抗治疗组相对于安慰剂治疗组始终无显著性差异。在试验2中,接受10 mg/kg贝利单抗的17%患者、1 mg/kg贝利单抗的19%患者实现了这个水平的类固醇降低,接受安慰剂的则有13%的患者。在试验3中,接受10 mg/kg贝利单抗的19%的患者、1 mg/kg贝利单抗的21%的患者、安慰剂12%的患者实现了这个水平的类固醇降低。

11.5 对严重SLE潮红的作用

计算试验2和3经历严重SLE潮红的患者概

表 3 SLE 患者 52 周治疗后临床应答率
Table 3 Clinical response rate of SLE patients after 52-week treatment

分 组	SLE 应答指数	优势率 (95% CI) vs 安慰剂/%	SLE 应答指标的综合		
			患者 SELENA-SLEDAI ≥4 降低的比例/%	依 BILAG 指标患者 无恶化的比例/%	依 PGA 患者无恶 化的比例/%
安慰剂+标准疗法 (n = 275)	34%		36	65	63
贝利单抗 1 mg/kg+ 标准疗法 (n = 271)	41% (P = 0.104)	1.3 (0.9, 1.9)	43	75	73
贝利单抗 10 mg/kg + 标准疗法 (n = 273)	43% (P = 0.021)	1.5 (1.1, 2.2)	47	69	69
安慰剂+标准疗法 (n = 287)	44%		46	73	69
贝利单抗 1 mg/kg+ 标准疗法** (n = 288)	51% (P = 0.013)	1.6 (1.1, 2.2)	53	79	79
贝利单抗 10 mg/kg+ 标准疗法 (n = 290)	58% (P < 0.001)	1.8 (1.3, 2.6)	58	81	80

**不推荐 1 mg/kg 剂量
**Dosage of 1 mg/kg was not recommended

率。在两个试验 52 周中, 贝利单抗治疗组有至少 1 级严重潮红的患者比例与安慰剂治疗组相比始终无显著性差异。在试验 2 中, 接受 10 mg/kg 贝利单抗的 18% 的患者、1 mg/kg 贝利单抗的 16% 的患者有严重潮红, 安慰剂组则有 24% 的患者有严重潮红。在试验 3 中, 接受 10 mg/kg 贝利单抗的 14% 的患者、1 mg/kg 贝利单抗的 18% 的患者、安慰剂 23% 的患

者有严重潮红。

参考文献

[1] FDA. FDA approves Benlysta to treat lupus [EB/OL]. (2011-03-09) [2011-04-18]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm246489.htm>.
[2] FDA. Full Prescribing Information [EB/OL]. (2011-03-10) [2011-04-18]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125370s0000lbl.pdf.

中草药 杂志社 售过刊信息

天津中草药杂志社是经国家新闻出版总署批准于 2009 年 8 月在天津滨海新区注册成立。编辑出版《中草药》、Chinese Herbal Medicines (CHM, 中草药英文版)、《现代药物与临床》、《药物评价研究》。欢迎投稿, 欢迎订阅。

《中草药》杂志合订本: 1974-1975 年、1976 年、1979 年、1988-1993 年 (80 元/年), 1996、1997 年 (110 元/年), 1998 年 (120 元/年), 1999 年 (135 元/年), 2000 年 (180 元/年), 2001-2003 年 (200 元/年), 2004 年 (220 元/年), 2005 年 (260 元/年), 2006-2008 年 (280 元/年), 2009—2010 年 (400 元/年);

《中草药》增刊: 1996 年 (50 元), 1997 年 (45 元), 1998 年 (55 元), 1999 年 (70 元), 2000、2001 年 (70 元), 2002-2007 年 (65 元/年), 2008、2009 年 (55 元/年)。凡订阅《中草药》杂志且提供订阅凭证者, 购买增刊 7 折优惠, 款到寄刊。

CHM: 2009-2010 年合订本 (300 元)

《现代药物与临床》合订本: 2009—2010 年 (100 元/年)。

《国外医药·植物药分册》合订本: 1996—2008 年 (80 元/年), 2006—2008 年 (90 元/年)。

《药物评价研究》2009 年单行本, 每册 15.00 元; 2010 年合订本, 100 元/年

《中文科技资料目录·中草药》: 1993-2006 年合订本 (全套 2040 元), 2007-2008 年单行本, 每册定价 30.00 元, 全年订价 210.00 元 (6 期+年索引)

天津中草药杂志社

地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号
电话: (022) 27474913 23006821
电子邮箱: zcy@tiprpress.com
开户银行: 兴业银行天津南开支行
户名: 天津中草药杂志社

邮编: 300193
传真: (022) 23006821
网址: www.中草药杂志社.中国或 www.tiprpress.com
账号: 44114010010081504